CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopixol Depot, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 200 mg dekanonianu zuklopentyksolu
(Zuclopenthixoli decanoas).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, żółtawy, jednorodny olej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące schizofrenii oraz w innych psychozach, szczególnie z objawami, takimi jak: omamy, urojenia, zaburzenia myślenia, pobudzenie ruchowe, niepokój, wrogość i agresywność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
W celu osiągnięcia maksymalnego zahamowania objawów psychotycznych przy minimalnych działaniach niepożądanych, dawkowanie i odstępy czasu między wstrzyknięciami należy ustalać indywidualnie dla poszczególnych pacjentów.

W leczeniu podtrzymującym dawka zwykle wynosi od 200 mg do 400 mg (1 do 2 ml) co dwa lub co cztery tygodnie.

U niektórych pacjentów może być konieczne podawanie większych dawek lub krótsze odstępy czasu między kolejnymi dawkami. Jeśli wstrzykiwana objętość leku jest większa niż 2 ml, podzieloną dawkę należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

W przypadku zmiany leczenia z podawanego doustnie zuklopentyksolu lub domięśniowo octanu zuklopentyksolu na leczenie podtrzymujące dekanonianem zuklopentyksolu należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami.

1) Zmiana z postaci doustnej zuklopentyksolu na dekanonian zuklopentyksolu

x mg dichlorowodorku zuklopentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 8 x mg dekanonianu zuklopentyksolu co dwa tygodnie (na przykład 1 mg dichlorowodorku zuklopentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 8 mg dekanonianu zuklopentyksolu co dwa tygodnie);

x mg dichlorowodorku zuklopentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 16 x mg dekanonianu zuklopentyksolu co cztery tygodnie (na przykład 1 mg dichlorowodorku zuklopentyksolu podawane doustnie na dobę odpowiada 16 mg dekanonianu zuklopentyksolu co dwa tygodnie);

Przez tydzień po pierwszym wstrzyknięciu należy kontynuować stosowanie dichlorowodorku zuklopentyksolu doustnie, ale w zmniejszanych dawkach.

2) Zmiana z octanu zuklopentyksolu na dekanonian zuklopentyksolu

Równocześnie z (ostatnim) wstrzyknięciem octanu zuklopentyksolu (100 mg) należy podać domięśniowo 200-400 mg (1 do 2 ml) dekanonianu zuklopentyksolu w roztworze o stężeniu 200 mg/ml. Następnie należy powtarzać wstrzyknięcie dekanonianu zuklopentyksolu co dwa tygodnie. Wymagane mogą być większe dawki lub krótsze odstępy czasu między wstrzyknięciami.

Octan zuklopentyksolu i dekanonian zuklopentyksolu można mieszać w strzykawce i podawać w jednym wstrzyknięciu.

Pacjenci, którym podawano uprzednio inne produkty w postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot), powinni otrzymywać dawki obliczane wg następującego schematu:
200 mg dekanonianu zuklopentyksolu odpowiada 25 mg dekanonianu flufenazyny lub 40 mg dekanonianu *cis*(Z)-flupentyksolu, lub 50 mg dekanonianu haloperydolu.

Kolejne dawki dekanonianu zuklopentyksolu i odstępy czasu między wstrzyknięciami należy ustalać zgodnie z odpowiedzią pacjenta na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku na ogół powinni otrzymywać dawki w dolnej granicy zakresu dawkowania.

Dzieci
Nie zaleca się stosowania u dzieci ze względu na brak doświadczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek
Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek można podawać Clopixol Depot w zwykle stosowanych dawkach.

Zaburzenia czynności wątroby
Zalecane jest zachowanie ostrożności podczas doboru dawki i, jeśli to możliwe, oznaczanie stężenia leku w surowicy.

Sposób podawania
Dekanonian zuklopentyksolu podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym do górnego zewnętrznego kwadrantu pośladka. Jeśli wstrzykiwana objętość leku jest większa niż 2 ml, podzieloną dawkę należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca. Miejscowa tolerancja jest dobra.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zapaść krążeniowa, ograniczona świadomość bez względu na etiologię (np. zatrucie alkoholem, barbituranami lub opioidami), śpiączka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania każdego leku neuroleptycznego może wystąpić złośliwy zespół neuroleptyczny (hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości, niestabilność autonomicznego układu

nerwowego). Zagrożenie jest zapewne większe po silniej działających lekach. Zgony obserwuje się przede wszystkim u pacjentów z istniejącym wcześniej organicznym zespołem mózgowym, upośledzeniem umysłowym oraz nadużywających opioidy i alkohol.

Leczenie: Odstawienie leku neuroleptycznego. Leczenie objawowe oraz podtrzymujące czynności życiowe. Pomocne może być podawanie dantrolenu i bromokryptyny.
Objawy mogą się utrzymywać przez ponad tydzień po odstawieniu doustnych leków neuroleptycznych, a nawet nieco dłużej, gdy stosowano postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków neuroleptycznych należy zachować ostrożność podczas podawania dekanonianu zuklopentyksolu pacjentom z organicznym zespołem mózgowym, drgawkami oraz ciężką chorobą wątroby.

Jak to opisano w przypadku innych leków psychotropowych, dekanonian zuklopentyksolu może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę.

Pacjenci, u których stosuje się długookresowe leczenie, zwłaszcza dużymi dawkami, powinni być starannie kontrolowani i poddawani okresowym badaniom w celu ustalenia, czy możliwe jest zmniejszenie dawki podtrzymującej.

Jak inne leki należące do grupy środków przeciwpsychotycznych, dekanonian zuklopentyksolu może powodować wydłużenie odstępu QT.
Utrzymujące się wydłużenie odstępu QT może zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwych zaburzeń rytmu serca. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania zuklopentyksolu u osób podatnych na takie zaburzenia (z hipokaliemią, niedoborem magnezu we krwi lub skłonnością genetyczną) oraz u pacjentów z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, np. wydłużeniem odstępu QT, istotną bradykardią (<50 uderzeń/minutę), świeżym ostrym zawałem mięśnia sercowego lub zaburzeniami rytmu serca. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.5).

U pacjentów, u których stosuje się leki przeciwpsychotyczne, zgłaszano przypadki żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ). U osób przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka rozwoju żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej, dlatego przed i w trakcie leczenia dekanonianem zuklopentyksolu należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby i podjąć działania prewencyjne.

Zgłaszano przypadki leukopenii, neutropenii i agranulocytozy po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, włącznie z dekanonianem zuklopentyksolu.
Leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu (depot) należy stosować z ostrożnością w połączeniu z innymi lekami o znanej możliwości hamowania czynności szpiku kostnego, ponieważ leków długo działających (typu depot) nie można szybko usunąć z organizmu, gdy okaże się to konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane
Podczas stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z demencją, zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Występowania zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć, gdy stosowane są inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dekanonianu zuklopentyksolu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów w podeszłym wieku z demencją

Na podstawie dwóch dużych badań obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, stosujących leki przeciwpsychotyczne, w porównaniu z osobami niestostujacymi powyższych leków. Dostępne dane są niewystarczające, by w sposób wiarygodny oszacować dokładnie ryzyko, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.

Dekanonian zuklopentyksolu nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z demencją.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenie leków wymagające ostrożności
Dekanonian zuklopentyksolu może nasilać hamujące działanie alkoholu oraz barbituranów i innych leków o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy.

Leki neuroleptyczne mogą nasilać lub zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych; zmniejszeniu ulega efekt hipotensyjny guanetydyny i innych leków o podobnym działaniu.

Równoczesne stosowanie leków neuroleptycznych i związków litu zwiększa ryzyko neurotoksyczności.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i leki neuroleptyczne wzajemnie hamują swoje procesy metaboliczne.

Dekanonian zuklopentyksolu może zmniejszać efekt lewodopy oraz działanie leków adrenergicznych.

Jednoczesne stosowanie metoklopramidu i piperazyny zwiększa ryzyko objawów pozapiramidowych.

Ponieważ zuklopentyksol jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP2D6, równoczesne stosowanie leków o znanym działaniu hamującym ten enzym może zmniejszyć klirens zuklopentyksolu.

Wydłużenie odstępu QT związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych może się zwiększyć podczas podawania w skojarzeniu innych leków, o których wiadomo, że powodują istotne wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania w skojarzeniu takich leków. Dotyczy to następujących grup terapeutycznych:

- leków przeciwarytmicznych klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetylid);
- niektórych leków przeciwpsychotycznych (np. tiorydazyna);
- niektórych antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna);
- niektórych leków przeciwhistaminowych (np. terfenadyna, astemizol);
- niektórych antybiotyków chinolonowych (np. gatyfloksacyna, moksyfloksacyna).

Powyższa lista nie jest kompletna i należy także unikać stosowania innych leków o znanym działaniu istotnie wydłużającym odstęp QT (np. cyzapryd, lit).

Leki, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, takie jak tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia) oraz leki mogące powodować zwiększenie stężenia dekanonianu zuklopentyksolu w osoczu, powinny być również stosowane z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT i złośliwych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dekanonianu zuklopentyksolu nie należy podawać w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

Ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne (włącznie z zuklopentyksolem) w trzecim trymestrze ciąży powoduje ryzyko wystąpienia u noworodków działań niepożądanych, obejmujących objawy

pozapiramidowe i/lub objawy odstawienia, które mogą się różnić ciężkością i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych, zaburzeń w karmieniu. W związku z tym stan noworodków powinien być dokładnie monitorowany.

Badania nad wpływem na rozród wykonane na zwierzętach, wykazały szkodliwe działanie na proces reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Stężenie zuklopentyksolu obecnego w mleku matki jest małe i nie należy oczekiwać, by lek podawany w dawkach leczniczych wywierał działanie na niemowlę. Dawka spożywana przez niemowlę wynosi poniżej 1% dawki przyjmowanej przez matkę, wyrażonej w mg/kg mc. Podczas leczenia dekanonianem zuklopentyksolu kobieta może kontynuować karmienie piersią, jeśli jest to istotne z klinicznego punktu widzenia. Zaleca się jednak obserwację niemowlęcia, zwłaszcza w pierwszych 4 tygodniach po urodzeniu.

Płodność
Informowano o występowaniu u ludzi takich działań niepożądanych jak hiperprolaktynemia, mlekotok, brak miesiączki, zaburzenia erekcji i ejakulacji (patrz punkt 4.8). Działania te mogą mieć niekorzystny wpływ na kobiecą czy męską aktywność płciową i płodność.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki (jeśli to możliwe) lub odstawienie leku, gdy wystąpią klinicznie znaczące objawy hiperprolaktynemii, mlekotoku, braku miesiączki lub zaburzenia seksualne. Działania te przemijają po odstawieniu leku.

Podawanie dakanonianu zuklopentyksolu szczurom obu płci związane było z niewielkim opóźnieniem w podejmowaniu zachowań seksualnych u zwierząt. W badaniu, podczas którego dekanonian zuklopentyksol podawany był z pokarmem zaobserwowano zaburzenia krycia i zmniejszenie liczebności miotów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Dekanonian zuklopentyksolu jest lekiem o działaniu uspokajającym.
U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się pewnego zaburzenia zdolności koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest zależna od dawki. Częstość występowania oraz nasilenie są największe we wczesnej fazie leczenia i ulegają zmniejszeniu w miarę jego kontynuacji.

Mogą wystąpić zaburzenia ruchowe, zwłaszcza w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i we wczesnej fazie leczenia. W większości przypadków takie działania niepożądane można opanować farmakologicznie, zmniejszając dawkę i (lub) podając leki przeciw parkinsonizmowi. Nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania leków przeciw parkinsonizmowi.
Leki przeciw parkinsonizmowi nie zmniejszają dyskinez późnych, a mogą je nawet nasilać. W takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki lub, w razie możliwości, zaprzestanie podawania leku. W uporczywej akatyzji pomocne może być stosowanie pochodnej benzodiazepiny lub propranololu.

Częstość występowania działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych z literatury oraz ze zgłoszeń spontanicznych.
Częstość występowania zdefiniowano jako:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Hiperprolaktynemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
	Rzadko	Hiperglikemia, upośledzona tolerancja glukozy, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność, depresja, lęk, nerwowość, nieprawidłowe marzenia senne, pobudzenie, zmniejszenie popędu płciowego
	Niezbyt często	Apatia, koszmary senne, zwiększenie popędu płciowego, stany splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, akatyzja, hiperkinezja, hipokinezja.
	Często	Drżenie, dystonia, hipertonia, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia uwagi, amnezja, nieprawidłowy chód.
	Niezbyt często	Dyskinezy późne, hiperrefleksja, dyskineza, parkinsonizm, omdlenie, ataksja, zaburzenia mowy, hipotonia, drgawki, migrena
	Bardzo rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia akomodacji, nieprawidłowe widzenie
	Niezbyt często	Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, rozszerzenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Przeczulica słuchowa, szum w uszach
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Wydłużenie odstępu QT (w EKG)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie, uderzenia gorąca
	Bardzo rzadko	Żylna choroba zatorowo-zakrzepowa (w tym przypadki zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Przekrwienia i obrzęk błony śluzowej nosa, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Często	Ślinotok, zaparcia, wymioty, niestrawność, biegunka
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, wzdęcie z oddawaniem gazów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nasilone pocenie się, świąd
	Niezbyt często	Wysypka, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, łojotok, zapalenie skóry, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowy
	Niezbyt często	Sztywność mięśni, szczękościsk, kręcz szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu, wielomocz
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wytrysku, zaburzenia wzwodu, zaburzenia orgazmu u kobiet, suchość pochwy
	Rzadko	Ginekomastia, mlekotok, brak miesiączki, priapizm.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, zmęczenie, złe samopoczucie, dolegliwości bólowe
	Niezbyt często	Pragnienie, reakcje w miejscu podania, hipotermia, gorączka

Tak jak w przypadku innych leków należących do grupy środków przeciwpsychotycznych, również w przypadku dekanonianu zuklopentyksolu informowano o rzadkich przypadkach wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeniach rytmu – migotaniu komór, częstoskurczu komorowym, *torsade de pointes* oraz nagłych niewyjaśnionych zgonach (patrz punkt 4.4).

Nagłemu zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego zawierającego dekanonian zuklopentyksolu mogą towarzyszyć objawy odstawienia. Najczęściej są to: nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, wyciek wodnisty z nosa, pocenie się, bóle mięśniowe, parestezje, bezsenność, niepokój, lęk i pobudzenie. Pacjenci mogą także odczuwać zawroty głowy, nasilone odczucia ciepła lub chłodu oraz drżenie. Objawy zazwyczaj rozpoczynają się od 1 do 4 dni od momentu odstawienia leku i słabną w ciągu 7-14 dni.

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania:
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C,
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na drogę podawania przedawkowanie jest mało prawdopodobne.

Objawy
Senność, śpiączka, zaburzenia ruchowe, drgawki, wstrząs, hipertermia lub hipotermia.

Informowano o zmianach w EKG, wydłużeniu odstępu QT, *torsade de pointes*, zatrzymaniu akcji serca i komorowych zaburzeniach rytmu, gdy lek podano w nadmiernej dawce w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu na serce.

Leczenie
Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Nie należy podawać adrenaliny, ponieważ może to spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpią drgawki można stosować diazepam, a w razie zaburzeń ruchowych – biperyden.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne - pochodne tioksantenu.
Kod ATC: N 05 AF 05

Mechanizm działania
Zuklopentyksol jest lekiem neuroleptycznym należącym do grupy pochodnych tioksantenu.

Działanie przeciwpsychotyczne leków neuroleptycznych związane jest z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, choć rolę może też odgrywać blokowanie receptorów 5-HT (5-hydroksytryptaminy). *In vitro* zuklopentyksol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D_1 i D_2, receptorów α_1- adrenergicznych oraz do receptorów 5-HT_2, ale nie wykazuje powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Wykazuje słabe powinowactwo do receptorów histaminowych (H_1) i nie działa hamująco na receptory α_2 – adrenergiczne.

In vivo powinowactwo do miejsc wiązania D_2 jest większe niż powinowactwo do receptorów D_1. We wszystkich badaniach behawioralnych działania neuroleptycznego (hamowania receptorów dopaminergicznych) udowodniono, że zuklopentyksol jest silnie działającym lekiem neuroleptycznym. W modelach badań *in vivo* stwierdzono korelację między powinowactwem do miejsc wiązania receptorów dopaminergicznych D_2 *in vitro* a średnimi dobowymi dawkami środków przeciwpsychotycznych.

Jak większość innych neuroleptyków zuklopentyksol zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy.

Badania farmakologiczne wyraźnie wykazały, że roztwór dekanonianu zuklopentyksolu w oleju wywiera przedłużone działanie neuroleptyczne, a ilość leku konieczna do utrzymania określonego

efektu przez dłuższy okres jest znacznie mniejsza w przypadku stosowania produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (depot) niż w przypadku codziennego doustnego podawania zuklopentyksolu. Wyniki badań farmakologicznych wskazują, że stosując produkt o przedłużonym uwalnianiu (depot) można uzyskać wydłużony efekt neuroleptyczny bez wyraźnego stanu uspokojenia polekowego (sedacji). Ponadto należy oczekiwać, że ryzyko interakcji ze środkami znieczulającymi będzie niewielkie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W zastosowaniu klinicznym dekanonian zuklopentyksolu przeznaczony jest do leczenia podtrzymującego przewlekłych stanów psychotycznych. Pozytywne wyniki uzyskano również w leczeniu pacjentów upośledzonych umysłowo, wykazujących podwyższenie aktywności i agresywne zachowanie.

Dekanonian zuklopentyksolu wywołuje przejściowe, zależne od dawki uspokojenie polekowe (sedację). Jednakże w przypadku zmiany na leczenie podtrzymujące dekanonianem zuklopentyksolu po uprzednim stosowaniu zuklopentyksolu podawanego doustnie lub octanu zuklopentyksolu podawanego domięśniowo, sedacja nie jest szczególnie dokuczliwa. Szybko rozwija się tolerancja nieswoistego działania uspokajającego.

Dekanonian zuklopentyksolu jest szczególnie użyteczny w leczeniu pacjentów, którzy są pobudzeni, niespokojni, wykazują przejawy wrogości lub agresywne zachowanie.

Dekanonian zuklopentyksolu pozwala na leczenie ciągłe, zwłaszcza tych pacjentów, którzy nie są w stanie systematycznie przyjmować przepisanych im leków doustnych. Stosowanie zuklopentyksolu w postaci dekanonianu zapobiega zatem częstym nawrotom choroby, wynikającym z niespełniania zaleceń lekarza przez pacjentów, którzy powinni regularnie przyjmować leki doustne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
W drodze estryfikacji zuklopentyksolu kwasem dekanowym, zuklopentyksol zostaje przekształcony w wysoce lipofilną substancję – dekanonian zuklopentyksolu. Rozpuszczony w oleju i wstrzyknięty domięśniowo ester dość powoli dyfunduje z oleju do fazy wody ustrojowej, gdzie jest szybko hydrolizowany i uwalnia substancję czynną – zuklopentyksol.

Po podaniu domięśniowym lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 3-7 dni. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza (odzwierciedlający uwalnianie z postaci depot) wynosi około 3 tygodnie, a stan stacjonarny osiągany jest po około 3 miesiącach wielokrotnego podawania.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji $(V_d)_\beta$ wynosi około 20 l/kg.
Lek wiąże się z białkami osocza w około 98-99%.

Metabolizm
Metabolizm zuklopentyksolu przebiega trzema głównymi drogami - sulfoksydacji, N-dealkilacji w łańcuchu bocznym i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Metabolity nie mają działania psychofarmakologicznego. Zuklopentyksol przeważa ilościowo nad metabolitami w mózgu i innych tkankach.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) zuklopentyksolu wynosi około 20 godzin, a średnia wartość klirensu układowego (Cl_s) – około 0,86 l/min.
Zuklopentyksol jest wydalany głównie z kałem, ale w pewnym stopniu (około 10%) również z moczem. Zaledwie około 0,1% dawki jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem, co oznacza, że lek praktycznie nie obciąża nerek.

U karmiących piersią kobiet zuklopentyksol wydziela się w niewielkiej ilości do mleka. W stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki średni stosunek stężenia w mleku do stężenia w surowicy u kobiet leczonych doustnie lub lekiem w postaci dekanonianu wynosił około 0,29.

Liniowość
Kinetyka ma charakter liniowy. Średnie stężenie zuklopentyksolu w surowicy w stanie stacjonarnym przed wstrzyknięciem, podczas podawania dawki 200 mg dekanonianu zuklopentyksolu, co dwa tygodnie, wynosi około 10 ng/ml (25 nmol/l).

Pacjenci w podeszłym wieku
Parametry farmakokinetyczne są niezależne od wieku pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek
Na podstawie przedstawionej powyżej charakterystyki eliminacji można uznać, że zaburzenie czynności nerek nie powinno wywierać zbyt dużego wpływu na stężenie leku macierzystego w surowicy.

Zaburzenie czynności wątroby
Nie ma dostępnych danych.

Polimorfizm
Badanie wykonane *in vivo* wykazało, że część szlaków metabolicznych podlega genetycznemu polimorfizmowi oksydacji sparteiny/debryzochiny (CYPP2D6).

Zależność farmakokinetyczno - farmakodynamiczna
Stężenie w surowicy (osoczu) przed wstrzyknięciem wynoszące 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) oraz różnica między stężeniem maksymalnym a minimalnym <2,5 powinny być traktowane jako wytyczne w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Pod względem farmakokinetycznym dawka dekanonianu zuklopentyksolu 200 mg raz na dwa tygodnie lub 400 mg raz na cztery tygodnie odpowiada dobowej dawce doustnej 25 mg zuklopentyksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Zuklopentyksol wykazuje małą toksyczność ostrą.

Toksyczność przewlekła
Badania toksyczności przewlekłej nie wykazały wyników mających znaczenie w terapeutycznym stosowaniu dekanonianu zuklopentyksolu.

Toksyczność dotycząca rozrodu
W badaniach obejmujących trzy pokolenia szczurów zaobserwowano opóźnienie w podejmowaniu zachowań seksualnych u zwierząt. Jeśli jednak dochodziło do parzenia się zwierząt, nie stwierdzano działania leku na płodność. Zaobserwowano zaburzenia krycia i zmniejszenie liczebności miotów w badaniu, podczas którego zuklopentyksol podawany był z pokarmem.

Badania dotyczące rozrodu zwierząt nie wykazały działań toksycznych na płód ani działań teratogennych. W badaniach wykonanych u szczurów w okresie około- i pourodzeniowym, podawanie dawek 5 i 15 mg/kg na dobę spowodowało zwiększenie liczby urodzeń martwych płodów, zmniejszenie przeżywalności noworodków i ich opóźniony rozwój.
Znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne i być może działanie na nowo narodzone zwierzęta było wynikiem zaniedbania przez matki, narażone na toksyczne dla nich dawki zuklopentyksolu.

Mutagenność i potencjalne działanie rakotwórcze
Zuklopentyksol nie ma potencjalnego działania mutagennego ani rakotwórczego.

U szczurów badanie potencjalnego działania rakotwórczego dawki 30 mg/kg mc./dobę podawanej przez dwa lata (maksymalna dawka) wykazało niewielkie, statystycznie nieistotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka sutka oraz gruczolaka i raka komórek wysp trzustkowych (Langerhansa) u samic oraz raka pęcherzykowego tarczycy. Niewielkie zwiększenie zapadalności na te nowotwory często stwierdza się po podaniu antagonistów receptorów D_2, które zwiększają wydzielanie prolaktyny, gdy podaje się je szczurom. Różnice fizjologiczne między organizmami szczura i człowieka, dotyczące prolaktyny sprawiają, że znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne. Przyjmuje się jednak, że nie świadczą one o zagrożeniu działaniem rakotwórczym u ludzi.

Miejscowe działanie toksyczne
Miejscowe uszkodzenie mięśni obserwuje się po wstrzyknięciu roztworów wodnych leków neuroleptycznych, w tym zuklopentyksolu. Podanie roztworów wodnych neuroleptyków wywołuje znacznie większe uszkodzenie mięśni niż podanie roztworów olejowych octanu zuklopentyksolu i dekanonianu zuklopentyksolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej roślinny (triglicerydy o średniej długości łańcucha).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dekanonian zuklopentyksolu wolno mieszać wyłącznie z octanem zuklopentyksolu, który również jest rozpuszczony w oleju roślinnym, zawierającym triglicerydy o średniej długości łańcucha.

Dekanonianu zuklopentyksolu nie wolno mieszać z postaciami o przedłużonym uwalnianiu (depot), w których jako *vehiculum* użyto oleju sezamowego, ponieważ powoduje to zmiany właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 1 ml.

Pudełka tekturowe zawierają 1 ampułkę po 1 ml lub 10 ampułek po 1 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1892

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

lipiec 1979
26.06.2008
30.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.12.2015